FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE **1894-95** N° 52

ÉTUDE CHIMIQUE

D'UN NOUVEAU COMPOSÉ

DE L'ANTIPYRINE ET DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE

FORMOPYRINE

(Travail fait au laboratoire des travaux pratiques de chimie médicale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JANVIER 1895

PAR

Désiré-Joseph-Emile-Emmanuel MARCOURT

ELÈVE DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à Bordeaux (Gironde), le 26 décembre 1872.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	DE NABIAS,	professeur,	*président.*
	BLAREZ,	professeur,	*juges.*
	DUBREUILH,	agrégé,	
	SIGALAS,	agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE V^e CADORET
17 — RUE MONTMÉJAN — 17

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE **1894-95** N° 52

ÉTUDE CHIMIQUE

D'UN NOUVEAU COMPOSÉ

DE L'ANTIPYRINE ET DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE

FORMOPYRINE

(Travail fait au laboratoire des travaux pratiques de chimie médicale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JANVIER 1895

PAR

Désiré-Joseph-Emile-Emmanuel MARCOURT

ELÈVE DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à Bordeaux (Gironde), le 26 décembre 1872.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	DE NABIAS,	professeur,	*président.*
	BLAREZ,	professeur,	*juges.*
	DUBREUILH,	agrégé,	
	SIGALAS,	agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE Ve CADORET
17 — RUE MONTMÉJAN — 17

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS :

MM. MICE..... } Professeurs honoraires.
AZAM..... }

Clinique médicale	MM. PICOT. PITRES.
Clinique chirurgicale	DEMONS. LANELONGUE
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique obstétricale	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Histologie et Anatomie générale	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIÉ.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	DE NABIAS.
Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIÉCHAUD.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE

Pathologie interne et Médecine légale	MOUSSOUS. DUBREUILH. MESNARD. CASSAËT. AUCHÉ.

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe	POUSSON. DENUCE. VILLAR.
Accouchements	RIVIÈRE. CHAMBRELENT.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie et Physiologie. { MM. PRINCETEAU. N. } Histoire naturelle. N.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Physique	MM. SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGES.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clin. interne des enfants	MM. A. MOUSSOUS	Maladies mentales....	MM. RÉGIS.
Clin. des mal. syphil. et cutan...	DUBREUILH.	Pathologie externe ..	DENUCÉ.
Clin. des mal. des femmes.	BOURSIER.	Accouchements	RIVIÈRE.
Clin. des mal. des voies urin....	POUSSON.	Chimie	DENIGÈS.
Mal. du larynx, des oreilles et du nez.	MOURE.	Zoologie	BEILLE.

Le Secrétaire de la Faculté, LEMAIRE.

« Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les » Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs » et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. »

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543507_0049

A MES MAITRES

A Monsieur le Docteur DENIGÈS

Docteur ès-sciences physiques.
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR DE NABIAS

***Professeur de** Matière médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.*

PRÉFACE

Je tiens, au début de ce travail, à remercier bien vivement mes maîtres de Bordeaux pour la bienveillance qu'ils n'ont cessé de me témoigner au cours de mes études. Je dois à M. le professeur agrégé Denigès des remerciements tout particuliers.

Non seulement il a bien voulu m'autoriser à travailler dans son laboratoire, mais il n'a cessé de me prodiguer ses conseils avec la plus grande bonté durant le temps que j'ai passé chez lui.

M. Denigès m'a, au cours de ce travail, entrepris sur son conseil, donné bien des indications précieuses, qui m'ont permis de surmonter des difficultés que tout seul je n'aurais pu vaincre.

Aussi qu'il me permette, en le remerciant ici de ce qu'il a fait pour moi, de l'assurer de ma très profonde reconnaissance.

Je ne dois pas oublier non plus avec quelle complaisance M. Goguel, maître de conférences à la Faculté des sciences, a bien voulu faire les déterminations cristallographiques que l'on trouvera au cours de ce travail.

Que mon camarade et ami Dupouy reçoive aussi tous mes remerciements pour l'obligeance avec laquelle il m'a aidé dans les analyses que cette thèse a nécessitées.

Je prie M. le professeur de Nabias de recevoir tous mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Ce travail comprend l'étude chimique d'un nouveau composé, résultant de l'union molécule à molécule de l'antipyrine avec l'aldéhyde formique et que j'appellerai formopyrine.

Ce nouveau corps, que l'on obtient du premier jet à un assez grand état de pureté, donne, après dissolution dans l'alcool et évaporation du dissolvant, de fort beaux cristaux.

Il possède une grande stabilité et, sous beaucoup de rapports, se comporte comme les alcaloïdes naturels.

Il est insoluble dans l'eau et insipide, tandis que les sels auxquels il donne facilement naissance, produits définis et bien cristallisés, sont d'une amertume extrême et solubles dans l'eau avec tendance à la dissociation comme le sont en général les sels d'alcaloïdes.

J'aurais voulu pouvoir donner de ce corps une étude physiologique complète en même temps que l'étude chimique. J'ai dû, faute de temps, réserver presque entièrement pour un prochain travail cette seconde partie du sujet.

Il était rationnel de traiter auparavant complètement la partie chimique.

C'est ce que j'ai tâché de faire.

Effleurer l'étude chimique et se lancer tout de suite après dans des expériences physiologiques eût constitué une méthode passible d'objections trop graves.

J'ignorais d'abord totalement ce que pouvait être le produit blanc cristallisé que j'avais dans le flacon où des solutions d'antipyrine et d'aldéhyde avaient été mélangées.

Un mélange de ces deux corps ? Un isomère de l'un d'entre eux ? Une combinaison définie ?

Une fois l'existence d'une combinaison définie démontrée, j'étais logiquement conduit à me demander si ce nouveau corps avait une individualité propre, une stabilité assez grande, car un corps qui, sous les moindres influences, sous l'action de l'eau par exemple, se serait dissocié en ses composants, ne pouvait guère donner à l'expérimentation physiologique de résultats bien nouveaux et différents de ceux qu'aurait fournis un simple mélange des deux solutions.

La stabilité de ce corps reconnue, j'avais aussi constaté son insolubilité dans nombre de dissolvants, dans l'eau notamment, et c'était là un gros écueil en supposant qu'une étude postérieure révélât des propriétés physiologiques intéressantes chez ce corps. Il était donc important, non pas seulement au point de vue chimique, mais aussi au point de vue physiologique, de préparer de ce corps des combinaisons solubles permettant d'étudier avec infiniment plus de facilité les propriété antiseptiques et de pratiquer des injections hypodermiques.

Enfin, une fois fixé sur tous ces points, rien ne me garantissait qu'une seule combinaison existât entre l'antipyrine et l'aldéhyde formique.

J'étais tenu à la plus grande défiance à cet égard par ce qui venait d'avoir lieu, il y a quelques années, au sujet d'un corps qui offre avec celui que je présente de nombreuses analogies.

M. Reuter avait, en 1890, indiqué une combinaison existant entre l'aldéhyde trichlorée et l'antipyrine (1) et annoncé que

---

(1) *Union pharmaceutique*, 15 février 1890.

cette combinaison n'avait aucune des propriétés du chloral ou de l'antipyrine.

D'autres expérimentateurs contestèrent les conclusions adoptées par M. Reuter au sujet de l'importance thérapeutique du produit étudié et les discussions sur la valeur physiologique du chloral-antipyrine ne cessèrent que le jour où MM. Béhal et Choay, reprenant d'une façon complète l'étude chimique de la question, démontrèrent qu'il existait non pas une mais trois combinaisons du chloral et de l'antipyrine, l'une d'elles étant totalement inactive sur l'organisme.

Les uns, étudiant le monochloralantipyrine, les autres, le corps de M. Reuter, l'entente n'aurait pu se faire si l'étude chimique des produits en expérience n'était venue mettre fin à ces débats physiologiques.

Voilà les raisons qui m'ont conduit à ne pas tenter d'abord des expériences physiologiques que l'on aurait pu traiter de prématurées.

Du reste, l'étude chimique de la formopyrine permet *a priori* de soupçonner en partie ce que seront les résultats physiologiques. Au cours de ce travail, j'indiquerai les hypothèses que l'on peut formuler à ce sujet.

ÉTUDE CHIMIQUE

D'UN NOUVEAU COMPOSÉ

DE L'ANTIPYRINE ET DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE

FORMOPYRINE

J'ai eu, pendant l'année 1893, à examiner les urines de plusieurs diabétiques glycosuriques, qui prenaient de l'antipyrine. Chez ces malades, l'antipyrine ne s'éliminait pas comme chez l'individu sain.

On ne pouvait la déceler, dans leurs urines, par aucun des réactifs ordinaires de l'antipyrine. Le réactif de Tanret, le perchlorure de fer ne donnaient rien.

Quant à savoir si le médicament avait été absorbé, il n'y avait pas de doute, car je l'avais fait prendre sous mes yeux.

La quantité de sucre éliminée par ces diabétiques diminuait en même temps d'une façon notable.

S'était-il formé dans l'organisme une combinaison d'antipyrine et de glucose, combinaison non décelable par les réactifs des corps la constituant?

Pour tâcher de résoudre cette question, j'ai pris un diabétique glycosurique qui depuis plusieurs mois n'avait pas absorbé d'antipyrine.

Ce malade fut mis au régime lacté pendant une dizaine de jours. Au bout de ce temps, les urines de 24 heures furent recueillies et soumises au traitement suivant :

1° Evaporation d'abord au bain de sable, puis au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse.

2° Epuisement de la masse sirupeuse par l'éther.

3° Reprise du résidu du traitement éthéré par l'alcool à 90°.

4° Traitement par l'eau, de la masse restant après épuisement par l'éther et l'alcool.

Le même malade fut alors soumis à l'action de l'antipyrine, et toujours maintenu au régime lacté. Il prenait par jour 2 grammes d'antipyrine, qu'il fut aussi impossible que dans les autres cas de caractériser dans les urines.

Au bout de huit jours de traitement, ses urines furent recueillies ; comme dans la première opération, évaporées à consistance sirupeuse, reprises par l'éther, l'alcool, l'eau.

Je trouvai alors, dans le résidu laissé par l'évaporation de l'extrait éthéré, des cristaux blancs jaunissant assez vite à l'air, possédant faiblement les réactions de l'antipyrine et réduisant fort peu l'azotate d'argent ammoniacal. Ces cristaux avaient une saveur fraîche, très peu d'amertume et une odeur empyreumatique très marquée.

J'ai pris alors poids moléculaires égaux de glucose et d'antipyrine et je les ai maintenus pendant une vingtaine d'heures à une température de 110-112°. Le glucose se dissolvait dans l'antipyrine fondue et par refroidissement il se formait de grandes lamelles nacrées. Je chauffais le mélange deux ou trois heures chaque jour. La masse traitée par l'éther abandonna d'abord de l'antipyrine puis des cristaux blancs jaunissant,

rapidement à l'air ayant même odeur et même saveur que ceux trouvés dans l'urine diabétique.

Dans les deux cas la faible quantité de cristaux ne m'a pas permis de faire une analyse quantitative.

Le glucose étant une aldéhyde, j'ai alors songé à préparer des combinaisons d'antipyrine avec d'autres corps de même fonction.

On connaissait une combinaison de l'antipyrine avec l'aldéhyde benzylique.

MM. Béhal et Choay avaient d'autre part étudié des combinaisons d'antipyrine avec une aldéhyde substituée, le chloral.

J'ai d'abord essayé l'action de l'antipyrine sur l'aldéhyde ordinaire. L'antipyrine se dissout dans l'aldéhyde et la solution évaporée laisse déposer des cristaux d'antipyrine.

Ainsi, danc ces conditions, on n'obtient pas de combinaison ou du moins de combinaison stable, mais si l'on chauffe en tube scellé vers 150°, 200°, poids moléculaires égaux, antipyrine et aldéhyde, on obtient un liquide sirupeux qui, par évaporation, donne une masse résinoïde.

C'est alors que j'ai tenté, suivant les conseils de M. Denigès, d'obtenir une combinaison de l'antipyrine avec le formol, première aldéhyde de la série grasse.

L'aldéhyde formique, en effet, par ses affinités aussi puissantes que variées, surtout manifestées vis-à-vis des corps azotés, semblait *a priori* devoir mieux que toute autre donner le résultat qu'elle m'a en effet fourni.

ÉTUDE DE LA FORMOPYRINE

Si l'on prend une solution d'antipyrine et qu'on la mélange avec une solution d'aldéhyde formique, on observe, au bout d'un temps variable suivant la température, l'intensité de la lumière, le degré de concentration des solutions, un précipité blanc cristallin.

Ce corps est une combinaison d'une molécule d'antipyrine avec une molécule d'aldéhyde formique. Pour plus de simplicité, je la désignerai, dans la suite, sous le nom de formopyrine.

Il ne paraît pas se produire deux combinaisons, comme dans le cas du chloral-antipyrine.

Que l'antipyrine ou l'aldéhyde formique soit en grand excès dans le mélange, c'est toujours le même corps qui se précipite.

L'état de concentration des solutions ne paraît pas jouer un très grand rôle.

Si l'on mélange des solutions très étendues d'antipyrine et d'aldéhyde formique, la formopyrine se forme moins vite, mais, d'autre part, si l'on prend une solution concentrée d'antipyrine et d'aldéhyde formique et commençant à laisser déposer des cristaux, on remarque que l'addition d'eau accélère notablement cette précipitation. C'est qu'en effet la formopyrine est insoluble dans l'eau, mais soluble dans une solution concentrée d'aldéhyde formique.

Le corps qui se précipite dans le mélange des solutions de formol et d'antipyrine est facilement séparé des eaux mères

par simple décantation. L'exposition à l'air sur du papier filtre ou mieux sur une plaque poreuse, le débarrasse facilement de l'eau et de l'aldéhyde formique en excès entraînées mécaniquement.

Les eaux mères ont parfois une teinte jaunâtre d'autant plus prononcée que le flacon les contenant est davantage resté exposé à la lumière.

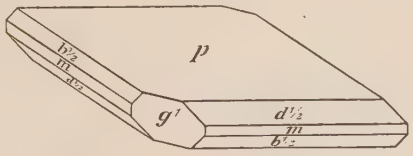
La formopyrine brute, obtenue comme il vient d'être dit, peut être purifiée par cristallisation dans l'alcool.

L'alcool, du reste, ne modifie en rien la constitution du corps primitif, qui est seulement débarrassé de traces d'aldéhyde formique entraînées mécaniquement.

La forme cristalline de la formopyrine brute est différente de la forme cristalline de la formopyrine cristallisée dans l'alcool. Voici du reste les déterminations cristallographiques :

La formopyrine se présente en cristaux tabulaires ayant parfois jusqu'à un centimètre de diamètre sur un millimètre à un millimètre et demi d'épaisseur.

Ils sont incolores, parfaitement transparents, brillants et ne s'altèrent pas à l'air.



Ces cristaux appartiennent au système monoclinique. On peut les considérer comme aplatis suivant p et représentent les formes : p très développé $d^{1/2}$ m $b^{1/2}$ g^1. La face g^1 est peu développée et le biseau $d^{1/2}$ est toujours un peu plus important que le biseau $b^{1/2}$.

La face p se prête mal aux mesures goniométriques, étant

toujours plus ou moins courbe et striée; les autres faces donnent, sur des cristaux choisis, d'assez bonnes mesures. Nous indiquons par un astérisque les meilleurs angles qu'on devrait prendre pour les calculs.

	Angles vrais des faces.	
$p\ d^{1/2}$	133°55'	
$d^{1/2}\ m$	140°37'	*
$m\ b^{1/2}$	139°38'	
$b^{1/2}\ p$	126°12'	
$p\ g^1$	90°	
$b^{1/2}\ b^{1/2}$ sur a	118°57'	*
$g^1\ b^{1/2}$	120°35'	*
$m\ m$	100°20'	
$m\ g^1$	129°40'	

Examinés en lumière polarisée convergente, ces cristaux montrent un des axes optiques normal à la face p, le plan des axes est donc g^1.

La formopyrine est insoluble dans l'eau froide. L'eau bouillante paraît en dissoudre des traces, mais plus l'ébullition se prolonge, plus on constate nettement, dans le liquide, les caractères de l'antipyrine et de l'aldéhyde formique. C'est à une dissociation du corps que l'on a affaire. Dans tous les cas, cette dissociation est très faible et d'une extrême lenteur; celle de l'hypnal ou monochloral antipyrine est infiniment plus aisée.

L'éther, la benzine ne la dissolvent pas davantage.

La formopyrine est soluble dans l'acide acétique, l'acide lactique concentrés, sans qu'elle paraisse contracter de combinaison stable avec ces acides.

Son meilleur dissolvant est l'alcool à la température de 8 à 9°. 100^{cc} d'alcool dissolvent 12 gr. de formopyrine.

La formopyrine est également soluble dans le chloroforme.

Les solutions acides, même faibles, du moins en général,

quand il s'agit d'acides minéraux, dissolvent facilement la formopyrine, à chaud surtout. Il n'y a pas là, du reste, simple dissolution comme dans le cas de l'acide acétique, et je reviendrai plus loin sur les combinaisons salines qui se forment alors.

La formopyrine fond à 142°, le point de fusion du corps brut, non cristallisé dans l'alcool, est de 141,50.

Ce corps a une grande stabilité, il ne s'altère pas à la lumière, et l'air sec ou humide n'a pas d'action sur lui.

Pour étudier l'action exercée par la chaleur, 4 grammes de formopyrine cristallisée ont été pulvérisés dans un mortier en agate et pesés dans une capsule en platine tarée.

Après être restés 3 heures à l'étuve à eau, la perte de poids était de 0 gr. 10 centigrammes, la capsule était alors placée à l'étuve à air entre 100° et 110°. La perte de poids était de 1 centigramme en 2 heures. Mais, en même temps, on remarquait dans la poudre blanche quelques particules rougeâtres, provenant évidemment d'une décomposition partielle de la substance.

Pareil phénomène a été signalé par MM. Béhal et Choay au sujet du monochloralantipyrine (1).

Cette analogie n'est pas la seule du reste, que la formopyrine présente avec le monochloralantipyrine.

Le corps de MM. Béhal et Choay, abandonné dans l'air sec, s'effleurit, mais l'altération n'est que superficielle, et très lente.

L'air sec est sans action sur les cristaux de formopyrine. J'ai conservé de ces cristaux plusieurs mois sur l'acide sulfurique et ils n'avaient rien perdu de leur transparence.

L'analyse a montré, du reste, que leur constitution n'avait pas changé.

---

(1) *Ann. de phys. et chim.*, 1892, t. III, p. 331.

Mais dans le vide sec, la formopyrine se comporte comme le chloralantipyrine, l'altération est superficielle et très lente, la constitution de la masse n'a pas sensiblement variée.

On n'a pas affaire à une perte d'eau, dans le cas de la formopyrine, mais à une dissociation de la couche la plus superficielle des cristaux. Même phénomène se produit pour ces cristaux restés blancs après avoir été chauffés à 100-110°.

Si l'on place ces cristaux opaques dans une solution contenant de l'aldéhyde formique, ils reprennent lentement leur transparence.

Les solutions de formopyrine possèdent des réactions se rapprochant des réactions de l'antipyrine.

Le perchlorure de fer donne une coloration rouge intense.

Le réactif de Tanret donne un précipité, mais différent de celui de l'antipyrine qui n'a pas la teinte jaunâtre du premier. Ce précipité est soluble par addition d'alcool, et la liqueur, limpide, incolore dans le cas de l'antipyrine, est jaune pour l'autre produit. La chaleur dissout également le précipité donné par le Tanret.

L'acide picrique donne avec la formopyrine un précipité soluble à chaud et dans l'alcool.

L'eau bromée donne un précipité blanc dans les solutions de formopyrine.

Le mélange à parties égales d'une solution saturée d'acide oxalique et d'acide sulfurique concentré ne donne pas de précipité, mais, sous son influence, la solution de formopyrine se colore en jaune.

L'antipyrine ne donne pas cette réaction, mais si l'on met dans un tube de l'antipyrine et quelques gouttes d'aldéhyde formique, on obtient, surtout à chaud, une coloration jaunâtre, moins intense toutefois qu'avec la formopyrine par addition de $SO^4H^2 + C^2H^2O^4$.

Si dans une solution très légèrement acide d'un sel de formopyrine on verse de l'oxalate de potasse, il se forme un précipité très dense d'oxalate de formopyrine, surtout en frottant fortement les parois du tube avec une baguette de verre. La liqueur surnageante, très limpide, n'a plus la moindre amertume, alors que celle-ci était intense auparavant. Peut-être la précipitation de la formopyrine est-elle totale et, dans ce cas, vu l'insolubilité de l'oxalate formé, aurait-on une méthode de dosage.

Si l'on a une solution de formopyrine dans un acide minéral très dilué, il est extrêmement facile de la distinguer de l'antipyrine, car la saturation de l'acide par la soude donne naissance à un précipité blanc très abondant de formopyrine.

L'azotate d'argent ammoniacal est très faiblement réduit par la formopyrine. Celle-ci, dissoute dans les acides minéraux étendus et soumise à une ébullition prolongée, acquiert des propriétés réductrices un peu plus marquées, résultat de la dissociation. Cette dissociation paraît du reste se produire avec une lenteur extrême.

L'analyse de la formopyrine a été faite :

1° Sur le produit desséché;

2° Sur le produit cristallisé dans l'alcool.

Les analyses du premier produit sont intéressantes seulement en ce qu'elles donnent presque toujours un résultat trop fort en carbone, la quantité de carbone trouvée étant comprise entre le chiffre calculé pour la formopyrine et le chiffre calculé pour l'antipyrine.

Ces analyses vérifient ainsi l'hypothèse que le corps cristallisé desséché à 110-120°, comme le corps desséché dans le vide sec, subit une dissociation partielle, cesse d'être homogène et tend à régénérer l'antipyrine par perte d'aldéhyde formique.

Le dosage du carbone et de l'hydrogène a été fait par le procédé Piria.

Les chiffres trouvés dans les différentes analyses sont les suivants :

Dosage de C et de H.

I

Subst. 0,2500...	Poids de H^2O.	0,1365	H °/₀	6,06	Diff. 0,36 °/₀.
	Poids de CO^2.	0,6087	C °/₀	66,40	id. 0,35 °/₀.

II

Subst. 0,2500...	Poids de H^2O.	0,1454	H °/₀	6,46	id. 0,04 °/₀.
	Poids de CO^2.	0,6088	C °/₀	66,41	id. 0,36 °/₀.

III

Subst. 0,5052...	Poids de H^2O.	0,2965	H °/₀	6,58	id. 0,16 °/₀.
	Poids de CO^2.	1,2204	C °/₀	65,88	id. 0,17 °/₀.

IV

Subst. 0,5009...	Poids de H^2O.	0,2731	H °/₀	6,06	id. 0,36 °/₀.
	Poids de CO^2.	1,2267	C °/₀	66,53	id. 0,48 °/₀.

V

Subst. 0,5008...	Poids de H^2O.	0,2638	H °/₀	5,97	id. 0,45 °/₀.
	Poids de CO^2.	1,2039	C °/₀	65,66	id. 0,39 °/₀.

Calculé pour ($C^{12}H^{14}Az^2O^2$) { H °/₀ 6,42. C °/₀ 66,05.

Dosages d'azote.

Le dosage de l'azote a été fait par deux méthodes.

1° Par le procédé Kjeldahl-Henninger, en employant les modifications signalées par M. Denigès (1).

Ce procédé est applicable à la formopyrine bien que ce corps se rattache au groupe du pyrazol, mais à condition de chauffer très longtemps tout en veillant à ce que $SO^4 H^2$ ne disparaisse jamais totalement.

2° Par la méthode de Dumas modifiée.

1° Dosage avec $SO^4 H^2$.

Quantité de substance . . . . . 0 gr. 50
(Temps de chauffe : 8 heures).

La masse restant au fond du ballon est traitée par l'eau. Après saturation par la soude, le volume est complété à 55 cc.

Volume gazeux dégagé avec BrONa par 11 cc. de liquide soit 10 cgr. de substance. . . . . = 9^{cc} 2

Volume dégagé par une solution de sulfate d'ammoniaque dont 2 cc. = 1 cgr. Az. . . . . = 10^{cc} 90

1 cgr. Az. = $\frac{10^{cc}90 \times 2}{3}$ = 7 cc. 26.

$\frac{9 \text{ cc. } 2 \times 100}{7 \text{ cc. } 26}$ = Az. °/₀. . . . . = 12, 70

Calculé pour ($C^{12} H^{14} Az^2 O^2$) Az. °/₀ . . . . . = 12, 84

2° Dosage par le procédé Dumas.

Poids de substance.	0 gr. 1508
Volume d'Az	16^{cc} 6
Température	19°
H.	746^{mm} 8
Az. trouvé. °/₀	12,42
Az. calculé °/₀	12,84

(1) Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux, Décembre 1894.

Détermination du poids moléculaire.

Le poids moléculaire a été déterminé par la cryoscopie.
Le dissolvant choisi a été l'acide acétique.

Poids de substance.	1 gr. 50
Poids du dissolvant.	25 gr.
Point de congélation de l'acide.	16°5
Point de congélation de la solution. . . .	15°4

$$M = 39 \times \frac{6}{16,5 - 15,4} = 212,55$$

Calculé pour $(C^{12}\ H^{14}\ Az^2\ O^2)$. $M = 218$

Ainsi l'analyse élémentaire de ce corps et la détermination de son poids moléculaire lui assignent comme formule brute :

$$(C^{12}\ H^{14}\ Az^2\ O^2) = 218$$

Reste à déterminer la constitution qui doit lui être attribuée.

Constitution de la formopyrine.

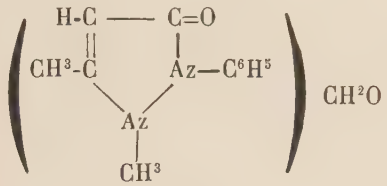
Des considérations analogues à celles invoquées par MM. Béhal et Choay au sujet du chloralantipyrine, trouvent ici leur place.

La formopyrine chauffée fortement fond, puis se décompose et, de même que pour l'antipyrine placée dans les mêmes conditions, on perçoit nettement l'odeur du pyrrol.

Quand, au lieu de pousser aussi loin la destruction de la molécule de formopyrine, on fait agir sur cette substance soit le vide sec, soit la chaleur à 110-120°, on constate que le corps se dissocie et que la formule du composé solide qui reste, tend vers la formule de l'antipyrine.

Enfin la formopyrine a conservé les caractères de l'antipyrine. Les réactifs qui agissent sur ce corps, avec des différences très légères, agissent aussi sur elle.

On peut donc écrire la formopyrine.

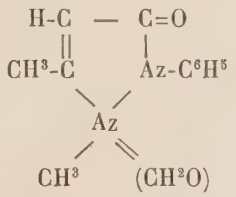


Ce CH^2O, étant donné ce qui précède, ne peut se fixer que sur les valences supplémentaires que les atomes d'azote sont susceptibles de développer.

1° Quel est l'atome d'azote dont les valences supplémentaires vont fixer le groupement aldéhydique CH^2O ?

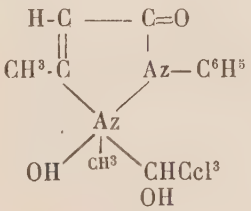
2° De quelle manière ce groupement va-t-il se fixer ?

CH^2O, comme aldéhyde, a des tendances acides et devra, par suite, se fixer de préférence sur un azote à propriétés basiques. Tel est le cas de l'azote lié au groupe CH^3. Sur l'autre azote, au contraire, voisin d'un résidu d'acide (C=O) se fixe un radical phényle. C'est donc au premier qu'il nous semble préférable de rattacher CH^2O, ce qui donne la formule suivante :



Considérons maintenant le monochloralantipyrine, des raisons d'analogie devant nous guider au sujet de la façon dont CH^2O se fixe à l'azote méthylique.

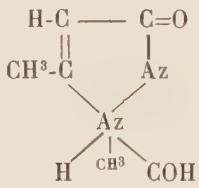
MM. Béhal et Choay écrivent la formule de la façon suivante :



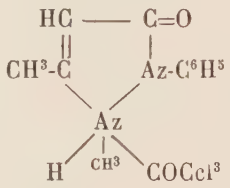
Il résulte donc de la réunion par addition d'une molécule d'hydrate de chloral et d'une molécule d'antipyrine.

Ce corps est un hydrate. Il perd facilement H^2O donnant un produit que MM. Béhal et Choay désignent sous le nom de déhydrochloralantipyrine et qui représente une combinaison du chloral anhydre avec l'antipyrine, combinaison très analogue à celle de l'aldéhyde formique avec le même corps.

On a, en écrivant la formopyrine comme le déhydrochloral-antipyrine, la formule :



Formopyrine



Déhydrochloralantipyrine

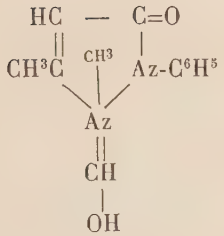
Pareille formule ne peut être adoptée.

Si nous avions en effet, dans la formopyrine, un groupement COH, ce corps devrait avoir des propriétés aldéhydiques très marquées; or, nous avons vu que la formopyrine réduit très faiblement le nitrate d'argent ammoniacal et que cette réduction semble être le résultat par suite de la dissociation du corps, de la mise en liberté de CH^2O.

D'autre part il semblerait bizarre que cet atome d'hydrogène, se séparant ainsi du groupement auquel il est lié, vînt directement se fixer sur l'azote.

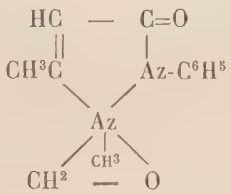
Il y a encore deux autres manières de concevoir la fixation de CH^2O sur les valences supplémentaires de Az.

On peut avoir :



formule peu vraisemblable, car on ne connaît pas de produits d'addition où C soit ainsi fixé à l'azote.

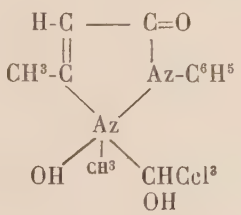
Reste enfin une dernière hypothèse et qui semble plus satisfaisante.



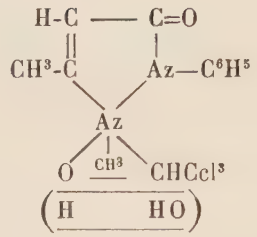
Avec cette formule, en effet, on s'explique que la formopyrine n'ait plus les propriétés réductrices puissantes des aldéhydes, puisque leur groupement fonctionnel ne s'y retrouve pas. D'autre part, on conçoit facilement que ces valences supplémentaires de l'azote, cessant d'exercer leur action, on retrouve dans les produits de dissociation la formaldéhyde et l'antipyrine.

Si cette formule doit être adoptée pour la formopyrine, n'y a-t-il pas lieu d'en adopter une analogue pour le déhydrochloral-antipyrine et le chloralantipyrine?

On aurait alors, pour ce dernier corps, la formule suivante :



d'où, par perte de H^2O.



l'O, déjà fixé à l'azote par une de ses valences, échangerait sa valence restée libre par perte de H avec la valence de $CHCl^3OH$ disponible par perte de OH.

Et l'on n'aurait pas ainsi à supposer qu'un H d'oxhydrile resté libre par élimination de H^2O est venu directement se fixer sur Az.

SELS DE FORMOPYRINE

Nous avons vu plus haut que la formopyrine, insoluble dans l'eau, est soluble dans les acides et même, quand il s'agit d'acides minéraux, généralement du moins, dans des solutions étendues de ces acides.

Le plus souvent on n'a pas affaire à une simple dissolution et il s'est formé entre la formopyrine et l'acide une combinaison définie qui, dans les cas observés, a toujours été nettement cristalline et que l'on peut isoler sans peine.

Des combinaisons ont été obtenues avec :

l'acide chlorhydrique,
l'acide sulfurique,
l'acide azotique,
l'acide phosphorique,
l'acide oxalique.

Nous allons les étudier successivement en indiquant au préalable, afin d'éviter des répétitions inutiles, la manière dont ils ont été généralement préparés.

La formopyrine a été pulvérisée et placée dans un cristallisoir, en verre de Bohême allant sur le feu, avec un peu d'eau distillée. Une fois l'eau à l'ébullition, la solution d'acide a été versée peu à peu jusqu'à dissolution totale de la formopyrine. Pendant ce temps, la solution était maintenue à l'ébullition, de sorte que la quantité d'acide employée était juste celle nécessaire pour obtenir la saturation totale de la formopyrine et empêcher la dissociation du sel formé en liquide aqueux.

Par refroidissement la solution laissait déposer le sel de formopyrine correspondant à l'acide employé, ce dépôt s'effectuant parfois très lentement.

Dans la préparation de ces sels, on observe toujours, au moment de la dissolution de la formopyrine dans l'acide, une teinte jaune d'autant plus intense que la solution est plus fortement chauffée et que l'on approche de la dissolution totale de la formopyrine. Cette teinte, du reste, ne nuit en rien à la blancheur du précipité salin qui se forme dans la liqueur, tant qu'elle n'est que jaune clair du moins.

Les sels de formopyrine ne sont stables dans l'eau que grâce à la présence de traces d'acide minéral libre.

Les alcalis déplacent facilement l'acide de ces combinaisons salines et la formopyrine, insoluble dans l'eau, se précipite comme pour les sels d'alcaloïdes; on peut utiliser cette réaction pour opérer le titrage acidimétrique des sels de formopyrine.

Il est à remarquer toutefois que, pour certains sels de formopyrine, l'addition d'eau détermine une dissociation partielle et l'acide, mis alors en liberté, assure la stabilité de la partie du sel non encore dissociée. Cela peut expliquer qu'en opérant le titrage, la solution de soude $\frac{N}{10}$ qu'on emploie, sature d'abord très vite l'acide libre, puis cette saturation s'obtient avec une lenteur plus grande à partir du moment où la soude agit directement sur la partie du sel non encore dissociée.

Il est alors préférable de saturer par un assez grand excès de soude la solution du sel qui alors se dissout plus vite et de doser au bout de quelque temps l'alcalinité restante.

CHLORHYDRATE

Ce sel a été préparé de deux manières :

1° Avec l'acide dilué ;

2° Avec HCl concentré.

Dans le premier cas, j'ai employé l'acide chlorhydrique pur dilué au $\frac{1}{10}$.

La solution ne précipite pas immédiatement, par refroidissement. Au bout de quelques jours seulement, le cristallisoir contenant la liqueur étant resté pendant ce temps exposé à l'air, on voit apparaître un feutrage de longues aiguilles soyeuses et blanches au fond du liquide toujours un peu jaunâtre.

Ces aiguilles ont été recueillies, séchées sur papier filtre ou sur plaque poreuse. Ces aiguilles s'accolent facilement les unes aux autres, formant de petites masses d'un blanc d'argent.

Le chlorhydrate s'altère à l'air quand on le sèche sur du papier filtre et prend une teinte rougeâtre. Cela tient à ce que le papier filtre ne le dessèche pas assez vite. Ce phénomène ne se produit pas quand on emploie les plaques poreuses pour opérer la dessiccation.

D'autre part, la solution aqueuse de ce sel, à chaud se colore assez souvent en rouge ou en rose, surtout quand il y a quelques gouttes d'acide libre dans l'eau.

Chauffé doucement sur une lame de platine, le chlorhydrate de formopyrine fond et se colore en rouge intense, bien avant

que l'on puisse percevoir l'odeur du pyrrol, au moment d'une décomposition totale.

L'eau suffit à dissocier ce chlorhydrate. Il se dissout en effet très facilement dans l'eau ; mais au bout de quelques minutes, il se forme, au fond du liquide, un dépôt cristallin sans saveur appréciable, insoluble dans l'eau, soluble dans les acides ainsi que dans l'alcool.

Le liquide perd beaucoup de l'amertume intense qu'il avait auparavant, il n'a aucune odeur.

En opérant avec l'acide concentré bouillant, la combinaison qui se précipite ne se présente plus sous la forme de longues aiguilles soyeuses.

Il se précipite, au fond de la liqueur, des cristaux volumineux.

La cristallisation s'effectue plus rapidement dans le second cas.

Les produits obtenus suivant ces deux modes de préparation présentent les mêmes caractères.

L'analyse a démontré leur identité.

Ces analyses ont été faites :

I. Acidimétriquement;

II. Avec une solution titrée d'azotate d'argent.

I (**Titrage acidimétrique**).

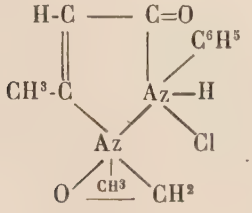
1°	Poids de substance employée	0gr10	
	Poids de soude $\frac{N}{10}$ nécessaire pour obtenir la saturation.	4 cc.	
	Correction	0,05	
	$\frac{3,95 \times 0,00365}{0,1} \times 100 =$	14,41	HCl %
	Calculé pour (formopyrine), HCl . . .	14,35	%

II (**Titrage avec AzO^3Ag**).

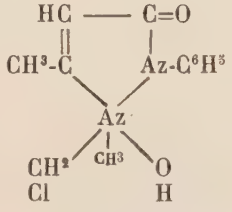
2°	Poids de substance.	0 gr. 10	
	Le mélange, dissout à chaud dans 20 cc. H^2O environ, est chauffé vers 50° avec une forte pincée de carbonate de chaux puis refroidi. Addition de 1 γ CrO^4K^2.		
	Q. de AzO^3Ag $\frac{N}{10}$ employés. . . .	4 cc.	
	Correction	0,05	
	$\frac{3,95 \times 0,00365}{0,1} \times 100 =$	14,41	HCl 0/0
	Calculé pour formopyrine, HCl. . . .	14,35	HCl 0/0

De quelle manière HCl se fixe-t-il sur la formopyrine ?

Sur les valences supplémentaires de l'azote lié au phényle ou directement sur l'azote méthylique, comme dans la formule II ?



(I)



(II)

Cette seconde hypothèse n'est pas admissible, car un Cl fixé sur CH^2 ne s'en séparerait pas comme il le fait dans le cas du chlorhydrate de formopyrine. L'eau qui dissocie ce chlorhydrate donne non pas du chlorure de méthyle et de l'antipyrine, comme il serait naturel si l'on adoptait la formule (II), mais de l'acide chlorhydrique et une base insoluble.

En admettant au contraire l'hypothèse (I), on conçoit sans peine que les liens qui rattachent HCl dans ce chlorhydrate

soient frêles et que la dissociation de ce sel redonne la formopyrine et l'acide chlorhydrique.

Ce chlorhydrate, étant très soluble à froid dans l'eau et stable en présence de traces d'acide minéral libre, est tout indiqué pour servir à des injections hypodermiques.

Etude cristallographique.

Au point de vue cristallographique, ce corps est *triclinique*. Les cristaux mesurent souvent jusqu'à trois millimètres de longueur ou de largeur sur un millimètre d'épaisseur.

Ils sont incolores et brillants au sortir de leur liqueur mère mais se ternissent assez rapidement à l'air.

Mesurés aussitôt après leur récolte, ils donnent de bonnes mesures.

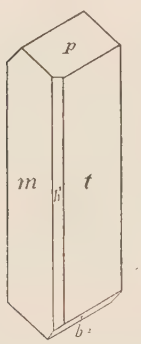


Fig. 1.

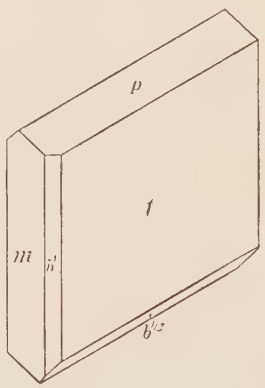


Fig. 2.

On rencontre parmi eux deux types différents : tantôt ils sont sous forme de prismes allongés suivant *m t*, deux à trois fois plus longs que larges, portant les faces *m t p* $b^{1/2}$ h^1 ; tantôt ils sont lamellaires, aplatis suivant la face *t*.

Voici les résultats de nos mesures.

	Angles vrais.
$m\ t$	98°57'
$t\ h^1$	125°19'
$m\ h^1$	153°32'
$m\ p$	111°35'
$p\ t$	116°3'
$b^{1/2}\ t$ sur a	123°32'

La formopyrine a été dissoute comme il est indiqué plus haut.

1° Dans l'acide dilué au $\frac{1}{10}$ en volume;

2° Dans SO^4H^2 concentré.

Dans le premier cas, on voit, à mesure que la dissolution se refroidit, se former, dans le liquide, des houppes soyeuses. Ce sel, beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid, se sépare très vite.

Il forme, quand on l'a desséché, de petites aiguilles cristallines très blanches. L'aspect de ces aiguilles flottant dans les eaux mères rappelle l'aspect du sulfate de quinine « léger ».

Voici les résultats donnés par l'analyse du sulfate de formopyrine :

Analyse du sulfate de formopyrine.

I

Poids de la substance . . . =	^{gr} 0,50
Poids du creuset. . . . . =	20,1586
Poids du creuset + SO^4Ba. =	20,4038
Poids de SO^4Ba. . . . . =	0,2452
Poids de SO^4H^2. . . . . =	0,1029

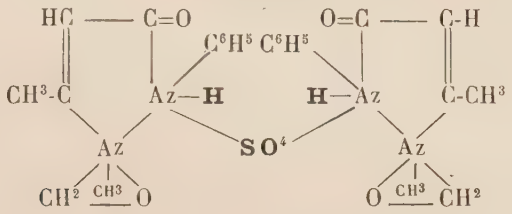
II

Poids de la substance . . . =	^{gr} 0,50
Poids du creuset. . . . . =	20,1608
Poids du creuset + SO^4Ba. =	20,4097
Poids de SO^4Ba. . . . . =	0,2489
Poids de SO^4H^2. . . . . =	0,1015

Calculé pour $(C^{12}H^{14}Az^2O^2)^2$, SO^4H^2 = 0,910.
Calculé pour $(C^{12}H^{14}Az^2O^2)$. SO^4H^2 = 0,1550.
Trouvé pour le sulfate de formopyrine = 0,102.
On doit donc attribuer à ce sulfate la formule :

Formopyrine, SO^4H^2, Formopyrine.

Par raison d'analogie, nous adopterons de préférence une formule semblable à celle choisie pour le chlorhydrate et nous écrirons ce sulfate de la façon suivante :



Dans le cas où la dissolution de la formopyrine a été faite dans SO^4H^2 concentré et à chaud, la liqueur prend une teinte brunâtre très foncée, et le dépôt des cristaux s'effectue très lentement.

Ces cristaux se groupent bien encore en houppes, mais beaucoup plus denses, beaucoup plus ramassées sur elles-mêmes et sans fins prolongements.

Ce sulfate a une teinte rosée assez accentuée, l'exposition à l'air fonce encore cette teinte.

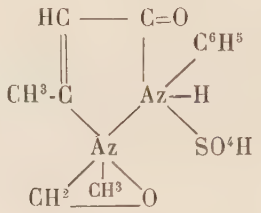
Voici les chiffres trouvés :

Poids de la substance	= gr 0,5000
Poids du creuset + SO^4Ba.	= 20,5628
Poids du creuset.	= 0,1577
Poids de SO^4Ba	= 0,4051
SO^4H^2 = 0,4051 × 0,4206	= 0,1701

Calculé pour $(C^{12}H^{14}Az^2O^2)$ $SO^4H^2 = 0{,}1550$.

Trouvé . . . . . 0,1701.

On a donc à faire à un bisulfate que l'on peut représenter de la manière suivante :



L'excès d'acide que l'on trouve s'explique par la difficulté qu'il y a à sécher parfaitement un feutrage d'aiguilles qui retient toujours un peu du liquide acide au milieu duquel il s'est formé.

Toutefois la différence que l'on remarque entre les quantités de SO^4H^2 correspondant l'une à (SO^4H^2) $(C^{12}H^{14}Az^2O^2)^2$.

l'autre à SO^4H^2 $(C^{12}H^{14}Az^2O^2)$, ne permet pas d'hésiter, pas plus dans le cas du sulfate acide que dans le cas de l'autre sulfate, entre les deux formules.

Etude cristallographique

Fines aiguilles mono ou tricliniques, à extinction très oblique en lumière polarisée jusqu'à 38-40°.

AZOTATE

1° Préparation avec l'acide dilué $\frac{1}{10}$

2° Préparation avec l'acide concentré.

Dans le premier cas, on obtient moins vite qu'avec le sulfate, plus vite qu'avec le chlorhydrate, un feutrage de petites aiguilles très fines et très blanches, à saveur extrêmement amère.

Pour réussir à avoir l'azotate de formopyrine en cristaux blancs, il suffit d'opérer de la façon suivante :

Dans un cristallisoir allant au feu, on place 2 gr. par exemple de formopyrine, puis 50 gr. d'eau environ et on verse peu à peu dans le *liquide à l'ébullition*, une *solution étendue* au $\frac{1}{10}$ au moins en volume de AzO^3H.

Il est indispensable d'ajouter l'acide peu à peu, car si l'on en met plus que la quantité nécessaire pour dissoudre la formopyrine à l'ébullition, le liquide se colore fortement, dégage une odeur très forte de nitrobenzine et le produit qui cristallise par refroidissement est coloré et constitué par un mélange d'azotate de formopyrine et de dérivés nitrés.

Avec AzO^3H concentré à chaud, la réaction est très vive; il est nécessaire de chauffer très modérément et encore au début seulement. Il se dégage d'abondantes fumées d'acide hypoazotique et il se forme assez vite des cristaux jaunâtres, à odeur de nitrobenzine. Ces cristaux n'ont pas été analysés.

On se trouve, en opérant de cette manière, dans le cas où l'on ajoute trop d'acide azotique dans le liquide contenant en

suspension la formopyrine. Outre ces cristaux jaunâtres, à odeur de nitrobenzine, on trouve de petites aiguilles blanches d'azotate dans le produit qui a cristallisé au milieu de l'acide concentré.

L'analyse du produit obtenu avec l'acide dilué et qui, lui, est parfaitement blanc, a été fait acidimétriquement, puis au moyen du chlorure ferreux et de l'acide chlorhydrique.

Dosage acidimétrique.

Poids de la substance : 0 gr. 25.
Phénol phtaléine I à II γ.
H^2O. 40 à 50 cc.
Q. de NaoH $\frac{N}{10}$ nécess. pour saturat. : 5 cc. 1.

$$\frac{6,30 \times 5,1}{1.000} \times 4 \times 100\ AzO^3H = 12,85\ \%.$$

Calculé pour $(F.\ P.)^2$, $AzO^3H = 12,62$.

Dosage avec le chlorure ferreux.

Volume gazeux dégagé par 20 cgr. de la substance.	10 cc. 50
Id. par 5 cc. AzO^3K (sol. 1 gr. 805 pour 100 cc.).	23 cc.
Poids d'Az contenu dans les 23 cc	0 gr. 0126

$$\frac{0,0126 \times 10,5}{23} \times 5 \times \frac{63}{14} = 12,93\ AzO^3H\ \%$$

Calculé pour $(F.\ P.)^2\ AzO^3H$.	12,62

C'est donc bien la formule :

$$(C^{12}H^{14}Az^2O^2)\ (AzO^3H)\ (C^{12}H^{14}Az^2O^2).$$

qui doit être adoptée.

Comment expliquer que AzO^3H soit ainsi fixé à 2 molécules de formopyrine, cela est fort délicat.

Et il vaut mieux ne pas risquer d'hypothèses qui auraient grandes chances d'être fausses.

Etude cristallographique.

Fines aiguilles blanches, soyeuses, aplaties suivant h^1 et g^1, allongées suivant h^1 g^1.

Elles s'éteignent parallèlement à leurs côtés; montrent dans la face d'aplatissement deux axes optiques écartés. Ce corps est donc rhombique, les axes optiques sont situés dans un plan perpendiculaire à l'allongement, celui-ci est donc parallèle à la normale optique et tantôt positif, tantôt négatif; la bissectrice aiguë est positive.

PHOSPHATE

La formopyrine se dissout difficilement dans l'acide phosphorique officinal étendu au $\frac{1}{10}$. Il est nécessaire, pour hâter la dissolution, d'ajouter une solution plus concentrée de cet acide.

Ce phosphate se dépose assez lentement après complet refroidissement de la liqueur.

Le phosphate a été analysé :

I. Acidimétriquement;

II. Avec une solution titrée d'azotate d'urane.

Là comme dans le cas de l'acide azotique, il est nécessaire de ne pas ajouter un excès d'acide, car ce liquide brunit fortement, et le produit qui se dépose n'est pas aussi blanc.

Je n'ai pu, en opérant avec l'acide concentré, obtenir de cristallisation; le liquide, dans ce cas, est resté jaune brun, peut-être s'est-il produit là une substitution dans le noyau même de la formopyrine.

Le phosphate obtenu par addition d'acide, au liquide tenant en suspension la formopyrine jusqu'à dissolution totale, a donné à l'analyse les chiffres suivants:

Dosage acidimétrique.

Poids de substance.	20 cgr.
Teinture de cochenille.	4 à 5 cc.
H^2O.	40 à 50 cc.
Q. de NaOH $\frac{N}{10}$ nécessaire pour le virage	7 cc. 1
$0{,}0098 \times 7{,}1 \times 5 \times 100 =$	0,695
Calculé pour PO^4H^3 (Formopyrine)	0,620

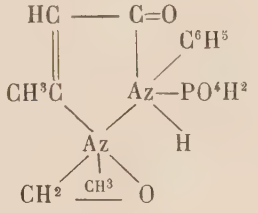
Dosage avec la solution d'azotate d'urane

Poids de la substance	20 cgr.
Solution acéto-acétique.	1 cc.
Teinture de cochenille.	4 à 5 cc.
Q. de sol. d'azotate d'urane employée.	9 cc. 9
1 cc. = 0 gr. 005 — P^2O^5	
1 cc. = 0 gr. 0069 — $P^2O^5 3(H^2O)$	
9 cc. 9 × 0,0069 × 5 × 100 =	0,683
Calculé pour PO^4H^3 (F. P.).	0,620

On voit, par ces analyses, que le phosphate est resté souillé d'un peu d'acide phosphorique libre. Il est fort difficile de l'en débarrasser, ce sel ne pouvant être lavé à l'eau, un excès d'acide étant nécessaire pour empêcher sa dissociation.

Il n'y a pas de doute néanmoins sur la formule à adopter, car la quantité d'acide phosphorique contenu dans un composé ayant pour formule : $PO^4H^3 (C^{12}H^{14}Az^2O^2)^2$ serait de 17,3 %.

On peut donc écrire la formule du phosphate de la façon suivante :



Déterminations cristallographiques.

Le phosphate de formopyrine est formé de fines aiguilles appartenant à un système oblique, s'éteignant à 28° au maximum de l'arête d'allongement et optiquement positives suivant la direction de cette arête.

OXALATE

Ce dernier sel s'obtient très facilement en suivant le mode ordinaire de préparation des autres sels de formopyrine. Ce sel se présente sous deux formes différentes suivant les conditions de l'opération.

Si l'on verse sur de la formopyrine en poudre une solution saturée d'acide oxalique et bouillante, à peine la dissolution de la formopyrine s'est-elle effectuée que l'on voit se former à l'ébullition un précipité microcristallin totalement insoluble dans l'eau.

L'analyse de ce sel montre qu'il est formé par l'union d'une molécule de formopyrine et d'une molécule d'acide oxalique.

Si l'on prend, au contraire, 2 gr. par exemple de formopyrine + 50 cc. d'eau distillée environ et que dans la liqueur on verse en maintenant l'ébullition une solution saturée à froid d'acide oxalique, l'oxalate, se formant en solution plus étendue, ne se dépose pas immédiatement à chaud et l'on obtient par refroidissement un feutrage de fines aiguilles soyeuses sans amertume avec une saveur très légèrement acide et insolubles également.

L'analyse montre l'identité des deux sels obtenus dans ces deux cas.

Voici les résultats obtenus.

10 cgr. d'oxalate de formopyrine sont placés dans un matras d'Erlenmeyer avec 20 cc. de soude $\frac{N}{10}$ et 1 γ de solution alcoolique de phénol phtaléine et le liquide est porté à l'ébullition pendant quelques minutes.

Puis l'excès de soude a été dosé avec HCl $\frac{N}{10}$

Il a fallu employer $14^{cc}2$ d'acide $\frac{N}{10}$, par suite l'acide des 10 cgr. d'oxalate de formopyrine correspond à $5^{cc}8$ de soude $\frac{N}{10}$

$$\frac{5\text{ cc. }8 \times 0\text{ gr. }0063}{0,\ 10} \times 100 = \text{acide oxalique. } 36{,}54\ \%.$$

Calculé pour :

(Formopyrine) (1 molécule acide oxalique). 36,63 %.

Cette dernière formule doit donc être adoptée.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

Si l'on goûte des cristaux de formopyrine, on ne ressent d'abord en les mâchant aucune saveur, ainsi que cela se produit pour la cinchonine; mais au bout de quelques instants, on perçoit une amertume d'abord légère, puis qui va en augmentant.

S'est-il formé une combinaison soluble de la formopyrine, ou cette amertume perçue est-elle due à une dissociation du corps sous l'influence des ferments salivaires et à la production d'antipyrine et de formol?

Il est probable que cette amertume perçue est simplement due à la formation d'une combinaison soluble du corps.

Quelques décigrammes de formopyrine pulvérisée sont placés dans un tube A avec 1^{cc} de soude $\frac{N}{10}$ et 20^{cc} d'une solution de pancréatine extractive.

Dans un tube témoin B sont placés 20^{cc} de la même solution.

Le tout est laissé 24 heures à une température variant entre 25 et 40°.

J'ai alors examiné l'action réductrice exercée sur le nitrate d'argent ammoniacal :

1° Par 2^{cc} du liquide du tube A;

2° Par 2^{cc} du liquide du tube B;

3° Par 2^{cc} de la solution de pancréatine + quelques centigrammes de formopyrine pulvérisée.

La réduction, toutes choses étant égales d'ailleurs, est plus intense avec le liquide pris dans le tube A. Dans tous les cas, la dissociation de la formopyrine ne s'est opérée qu'avec une extrême lenteur.

Le pouvoir réducteur du liquide du tube A est peu supérieur au pouvoir réducteur du liquide du tube B et de la solution de pancréatine additionnée de formopyrine au moment même de l'essai avec l'azotate d'argent ammoniacal.

Les solutions des sels de formopyrine paraissent antiseptiques.

Dans un tube à essai j'ai mis :

4 cgr. de chlorhydrate de formopyrine ;
2 γ HCl ;
2 cc. H^2O ;
10 cc. de bouillon ;
1 cc. d'un bouillon de culture de bacille coli communis.

Dans un tube témoin ont été mis :

2 cc. H^2O ;
2γ HCl ;
10 cc. bouillon ;
1 cc. bouillon de culture du bacille coli.

Les 2 tubes placés entre 28° et 35° présentent, au bout de 12 heures, une différence notable.

Le tube témoin est entièrement trouble, le tube contenant la formopyrine présente une couche supérieure trouble, une inférieure qui s'est trouvée au contact de la formopyrine et est demeurée limpide.

Voici, d'autre part, les résultats obtenus par expérimentation sur le lapin :

3 h. 15'. — Température rectale : 38°6.

3 h. 20'. — Injection de { Formopyrine cristallisée. 0 gr. 30 ; HCl. N. . . . . 1 cc. ; H^2O . . . . . Q. S. pour 2 cc. } 2 cc.

4 h. — Température : 37°2.

6 h. — Id. 38°4.

10 h. — Id. 39°2.

10 h. 5'. — Injection de { HCl. N . . . . . 1 cc. ; NaOH. N . . . . . 1 cc. } 2 cc.

10 h. 45'. — Température : 38°5.

5 h. soir. — Id. 39°2.

5 h. 10'. — Id. 39°2.

5 h. 15'. — Injection . . { Antipyrine. . . . . 0 gr. 30 ; HCl. N . . . . . 1 cc. ; H^2O. . . . . Q. S. pour 2 cc. } 2 cc.

6 h. — Température : 39°05.

6 h. 1/2. — Id. 39°2.

Ces quelques expériences ne m'autorisent pas à conclure au sujet de la valeur physiologique de la formopyrine.

Elles paraissent toutefois indiquer que ce corps mérite une étude physiologique sérieuse, étude que je me propose du reste de continuer prochainement.

CONCLUSIONS

En résumé, dans ce travail :

I. J'ai fait connaître un nouveau composé d'antipyrine et d'aldéhyde formique : la Formopyrine, qui, par ses propriétés chimiques, a avec les alcaloïdes naturels des points de ressemblance plus nombreux encore que l'antipyrine.

II. J'ai étudié des combinaisons de ce corps avec les principaux acides, combinaisons solubles dans l'eau et commodes par suite pour l'expérimentation physiologique.

III. J'ai rapidement indiqué, par quelques essais physiologiques et antiseptiques, que ce corps semble avoir des propriétés participant de celles de ces générateurs, cette dernière partie de mon travail devant du reste être reprise dans une étude plus complète.

Vu : *Pour le Doyen*,
L'Assesseur,
JOLYET.

Vu bon a imprimer :
Le Président de la thèse,
Dr de NABIAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 23 janvier 1895,
Le Recteur,
A. COUAT.

18,767. — Bordeaux, Ve Cadoret, impr., rue Montméjan, 17.